

특 집(Special Review) – 급성 췌장염의 최신 지견

급성 췌장염의 병태생리

연세대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과, 소화기병 연구소

오타근 · 방승민

Pathogenesis of Acute Pancreatitis

Tak Geun Oh and Seungmin Bang

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Acute pancreatitis is an inflammatory disease that is caused by various etiologies including gallstone, alcohol or hypertriglyceridemia. Although most cases of acute pancreatitis show self-limiting course, severe cases are still associated with significant morbidity and mortality. The pathogenic mechanisms of acute pancreatitis are not fully understood. However, it is a central dogma that premature intracellular activation of trypsinogen is the earliest pathologic event. Even though it remains unknown how intracellular trypsinogen activation can be caused by such diverse etiologies, this initial insult in pancreatic acinar cells lead to local inflammatory complications and a systemic response or death. Pathophysiologic mechanisms related to the progression of acute pancreatitis include microcirculatory injury, chemoattraction of inflammatory cells, release of pro-inflammatory cytokines, and bacterial translocation to pancreas and systemic circulation. Recently, several interesting transgenic mice model experiments shed a light in trypsin independent mechanism of local and systemic inflammation for progression of acute pancreatitis. (Korean J Med 2013;85:111-115)

Keywords: Acute pancreatitis; Trypsinogen; Zymogen; Inflammation

서 론

급성 췌장염은 임상적으로 복통이 수반되고 혈액검사상 췌장효소 수치의 상승으로 특징지어지는 췌장의 염증상태를 일컫는다. 급성 췌장염을 일으키는 원인으로는 다양하나 이 중에서 담석과 만성적 음주남용이 전체 원인의 75% 가량을 차지한다. 1896년 Chiari가 제안한 췌장선방세포내에서 비정

상적으로 활성화된 소화효소들에 의한 “자가소화” 기전이 100년이 지난 현재까지도 가장 중요한 급성 췌장염의 병태생리적 기전으로 인정되고 있다. 그러나 많은 연구들을 통해 현재의 핵심 기전 외에도 다양한 기전들이 급성 췌장염의 발생과 진행에 영향을 미치고 있음이 보고되고 있다. 본고에서는 급성 췌장염의 병태생리에 대해 알아보고 최근의 연구들을 통해 밝혀진 새로운 원인 기전에 대해서도 간략하게

Correspondence to Seungmin Bang, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1995, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: bang7028@yuhs.ac

Copyright © 2013 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

소개하고자 한다.

본 론

급성 췌장염 유발 원인

급성 췌장염을 일으키는 유발 원인들은 매우 다양하며 현재까지 급성 췌장염에 대한 연구가 활발히 진행됨에 따라 과거 그 원인을 알지 못했던 특발성 급성 췌장염의 상당부분이 원인적 인자들을 확인하게 되었다. 현재까지 알려진 급성 췌장염의 위험 인자 또는 발병 원인들은 발병 기전에 따라 폐쇄성 원인, 알코올/독소/약물, 대사성 원인 등으로 분류할 수 있다. 폐쇄성 원인은 담석, 종양 및 기생충 감염과 총담관류와 같은 발생학적 기형 등이 포함된다. 실제 임상에서는 담석 및 알코올이 급성 췌장염 원인의 약 70%를 차지하고 있다.

담석에 의해 급성 췌장염이 발생하는 기전은 1) 담즙의 역류 또는 common channel theory와 2) 담석 또는 십이지장 유두부 부종에 의한 췌관 폐쇄로 알려져 있다. 실험적 연구에 의하면 췌관 내 역류된 담즙은 췌장 효소들과 혼합되어 주췌관의 투과도를 증가시킴으로써 국소적 췌장 실질의 염증성 변화를 초래함이 밝혀졌다. 그러나 실제로는 항상 췌관내압이 담관내압보다 높게 유지된다는 점은 common channel theory를 정설로 받아들이는 데 한계가 있음을 시사한다. 현재는 후자인 췌관 폐쇄로 인한 췌관내압의 상승과 이로 인한 췌관 상피세포 및 선방세포의 손상이 보다 유력한 가설로 인정되고 있다[1].

우리나라를 포함한 선진국에서 알코올이 가장 흔한 급성 췌장염의 원인임에도 불구하고 그 기전은 현재까지 명확히 규명되지 못하고 있다. 선방 세포의 감작으로 zymogen 이 CCK-induced premature activation을 일으키는 것, Acetaldehyde, fatty acid ethyl esters 같은 독성 대사물의 발생, Acetaldehyde, 산화적 스트레스, 콜라겐, 기질 단백질의 생산 증가로 인한 췌장 정상세포의 활성화를 장기간 음주로 인한 급성 췌장염의 발생 메커니즘으로 보고되고 있다[2]. 고중성 지방혈증의 경우엔 췌장의 모세혈관 내의 췌장 lipase의 작용으로 인해 독성 물질내의 triglyceride로부터 free fatty acids가 분비됨으로 인해 췌장염이 발생할 수 있다[3].

요소들은 몇 가지 알려져 있으며 이와 같은 인자들이 급성 췌장염을 일으키는 메커니즘이 정확하지는 않지만 여러

연구를 통해 어느 정도 밝혀지고 있다. 정상적인 상태에서는 pancreatic secretory trypsin inhibitor나 serine protease inhibitor와 같은 방어기전에 의해 췌장을 췌장효소로부터 보호하나 이와 같은 방어기전이 깨지거나 산성 pH 또는 낮은 칼슘농도에서 Zymogen이 활성화되거나 췌장의 자가소화에 의해 급성 췌장염이 발생할 수 있다[4]. 오랜 시간 동안 선방 세포 내의 trypsinogen 활성이 췌장염의 핵심 메커니즘으로 알려져 있다[5]. 이와 같은 메커니즘이 지속되면 선방 세포가 죽게 되고 이는 췌장염 과정에서 국소 손상을 일으키는 역할을 한다. 한편 선방 세포 내에서 NFkB의 활성화는 trypsinogen 활성화는 별개로 일어나며 이는 결과적으로 췌장염 과정에서 전신적인 염증 반응을 일으키는 역할을 한다[6]. 그 밖에 calcium signaling, mitochondrial dysfunction, autophagy 등이 급성 췌장염의 경과에 있어 기여하게 된다[7].

한편, 췌장 내의 zymogens의 미성숙 활성이 가족성 췌장염의 병인적 메커니즘으로 생각되고 있다. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 유전자의 돌연변이가 보다 농축되고 산성을 띄는 췌장 효소를 생산하며 이로 인해 췌관 폐쇄나 선방 세포의 기능을 변화시키는 것으로 알려져 있다. 원인 불명의 췌장염 환자의 2-37% 환자에서 CFTR 중 적어도 하나 이상의 대립 형질 변이가 있는 것으로 알려져 있으며 분할췌가 동반된 재발성 췌장염 환자에서도 비슷한 비율로 CFTR mutation이 보고되고 있다[8]. 그러나 급성 담석성 췌장염이나 알코올 관련 췌장염에서는 CFTR 변이의 빈도가 일반 인구에서의 빈도인 0-5%와 큰 차이를 보이고 있지는 않다. CFTR mutation의 진단적, 예후적, 치료적 의미는 아직 확실치 않으며 분할췌나 sphincter of Oddi의 기능부전과 관계가 있을 것으로 생각된다. 설명되지 않는 췌장염 환자에 있어서 CFTR에 대한 지속적인 시퀀싱을 통해 CFTR mutation에 대해 추가적으로 알 수 있을 것으로 생각된다.

초기단계의 급성변화

외분비 췌장은 십이지장에 이르면 활성화되는 여러 가지 소화효소를 합성, 분비한다. 일부 적은 양의 trypsinogen은 췌장 내에서 저절로 활성화되기도 하나 췌장 자체에서 활성화된 trypsin을 제거하는 메커니즘이 있다. 첫 번째 방어인자로는 pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI or SPINK1)이며 이는 trypsin에 결합하여 약 20% 가량 활성도를 저하시

킨다[4]. 두 번째 방어인자로 미성숙 활성화된 trypsin이 자가용해 되는 것인데, 이 메커니즘이 결핍된 경우는 유전성 췌장염과 연관이 있을 수 있다. 또 다른 메커니즘으로는 mesotrypsin과 enzyme Y가 있는데 이는 trypsin을 용해시키고 비활성화시킨다. 또한 비특이적인 antiprotease (alpha-1 antitrypsin, alpha-2-macroglobulin)가 췌장 실질에 존재한다[9].

단백질 가수분해 효소의 선방 세포 내에서의 활성화

급성 췌장염이 일어나는 첫 번째 과정은 췌장효소를 지속적으로 합성함에도 불구하고 췌장효소의 분비가 막히는 것이다. 췌장염의 유도에 있어서 단백질 분해효소의 선방 세포 내의 활성화는 췌장의 자가소화 손상을 유발하며 췌장의 파괴를 초래함은 동물실험을 통해 확인되었다[10].

췌장이 손상되는 과정은 매우 조기에 일어나며 이는 췌장 내의 많은 양의 활성화된 trypsin이 활동하도록 한다. 리소좀 내 cathepsin B와 trypsinogen 등의 소화 효소의 공존은 선방 세포 내의 불안정한 vacuoles 내에서 일어난다[11]. 정상적인 선방 세포 내에선 이 두 그룹의 효소가 golgi계에서 분류된다. 그러나 췌장염 초기에는 acinar vacuoles 내에서 cathepsin B, trypsinogen으로부터 trypsinogen activation peptide를 만들며, 이는 trypsin의 췌장 내 활성화를 유도한다. 이후 불안정한 vacuoles 내의 활성화된 trypsin이 췌장 선방세포 내로 분비되며 다량의 trypsin 분비가 보다 많은 양의 trypsin과 phospholipases, chymotrypsin, elastase의 활성화 및 complement, kallikrein-kinin, coagulation, fibrinolysis 등의 과정을 활성화시킨다. 췌장 내의 활성화된 췌장효소의 분비는 췌장의 자가소화로 이어지며 이로 인해 좀 더 많은 활성화된 효소가 분비되며 췌장 세포를 파괴하는 악순환이 이어진다. 췌장의 파괴는 췌장뿐만 아니라 췌장 주위 조직까지 영향을 미친다.

동물실험에서 췌장염을 유발하는 대표적인 약제인 cholecystokinin analogue cerulein을 주입한 쥐에서 췌장 내의 Trypsinogen 활성화는 10분 내로 일어난다[12]. 이와 같은 trypsinogen의 활성화는 선방 세포의 생화학적 형태적 손상 이전에 일어나며 in vitro 모델에서 pancreatic cathepsin B activity with E-64d (a specific potent and irreversible cathepsin B inhibitor)의 완전한 억제제는 cerulein-induced trypsinogen 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다[13]. 이를 통해 볼 때 cathepsin B의 완전한 제한은 급성 췌장염의 치료와 예방에 도움이 될 것으로 생각된다. 세포내의 칼슘 농도 또한 세포 내의 pH가 감

소함에 따라 증가되는 경향을 띄며 이는 trypsinogen의 미성숙 활성을 유발하고 nuclear factor kB와 activating protein-1의 과다발현을 유도한다.

미세순환계의 손상

췌장효소의 방출은 선방 세포뿐만 아니라 혈관내피와 간질의 손상까지 가져온다[14]. 혈관수축, 미세혈관의 정체, 산소농도의 감소, 허혈의 진행 등의 미세 순환기 변화가 급성 췌장염 초기에 일어나며 이는 실험모델을 통해 알 수 있다. 이런 변화는 혈관 투과도를 증가시키고 췌장의 부종을 유발하며 혈관손상은 국소적인 미세순환 부전과 췌장의 손상을 증폭시킨다. 손상 세포의 재관류는 자유기(free radical)와 염증 사이토카인의 순환계 내로의 분비를 유도하며 이로 인해 추가적인 손상이 유발될 수 있다.

사이토카인 분비와 산화적 스트레스

Indium-111 tagged leukocytes을 이용한 연구는 동물과 인간의 췌장염 초기 단계에서 macrophages와 다핵백혈구(polymorphonuclear leukocytes)가 광범위한 췌장조직 내 침윤됨을 보여주었다[15]. 현재까지 C5a의 분비 및 활성이 이러한 염증세포의 췌장 조직 침윤의 중요한 요인의 하나로 알려져 있다[16]. Granulocyte와 macrophage의 활성화는 전염증 사이토카인(tumor necrosis factor, interleukins 1, 6, and 8), arachidonic acid 대사물(prostaglandins, platelet-activating factor, and leukotrienes), proteolytic and lipolytic enzymes, and reactive oxygen 대사물의 분비를 초래함으로써 췌장 내 혈관 투과도를 증가시키고 혈전의 형성 및 출혈을 유발하여 췌장괴사를 일으키기도 한다.

지금까지 살펴본 바와 같이 췌장 내에서 활성화된 췌장효소, 미세혈관계의 부전, 염증 매개 인자의 분비는 췌장손상과 괴사를 빠르게 악화시킨다. 그러나 여러 가지 요소들이 복합되기 작용하기 때문에 각각의 기전이 췌장 손상에 미치는 영향을 정량적으로 평가하기는 매우 어렵다. 또한 췌장염 환자의 약 80%는 췌장의 간질손상만을 가져오기 때문에 췌장괴사까지 이어지는 것에 대한 인자에 대해서는 정확히 이해되고 있지 않다. Heat shock protein, angiotensin II, substance P, cyclooxygenase 2는 최근 실험 모델에서 췌장염에 관여할 것으로 생각되는 인자로 생각되고 있으며 이 중 heat shock proteins은 보호인자로 생각되고 있다[17,18].

전신 반응

일부 심한 췌장염 환자에서는 고열, 급성 호흡부전 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 흉막삼출, 신부전, 쇼크, 심기능 저하 등의 전신적인 합병증이 발생할 수 있다. 전신성 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)은 염증을 일으킨 췌장으로부터 활성화된 췌장효소(phospholipase, elastase, trypsin)와 사이토카인(tumor necrosis factor, platelet activating factor)이 순환계로 분비되며 발생한다[19]. ARDS는 폐포활성제의 주 구성성분인 lecithin을 소화시키는 phospholipase A에 의해 유도되며 미세혈관계 혈전증도 연관 지어진다. 심기능 부전과 쇼크는 혈관활성 펩타이드와 심부전관련 인자로 인해 이차적으로 발생한다. 급성 신부전은 저혈압과 저혈량증과 연관된다. 저칼슘혈증, 고지혈증, 고혈당, 저혈당, 당뇨병 케톤산증 등의 대사 합병증도 발생할 수 있다. 이와 같은 전신적 합병증은 간질성 췌장염 환자에선 괴사성 췌장염 환자에 비해 흔치 않으며, 괴사성 췌장염 환자에서도 50%의 환자에서만 장기 부전 등의 합병증이 발생하며 췌장괴사의 정도로 이와 같은 합병증 발생을 예측하는 것도 쉽지 않다[19]. 한 연구에서 macrophage migration inhibitory factor의 농도가 심한 췌장염을 예측하는 중요 지표로 보고하였다[20].

박테리아의 전위(translocation)

정상적인 인간의 장관계에서는 박테리아의 전신순환계 내로의 전위(translocation)를 면역학적, 세균학적, 형태적 방어기전으로 억제 한다. 그러나 급성 췌장염 발생 시에 이와 같은 방어기전에 문제가 생겨 박테리아의 전위가 일어나 국소 또는 전신 감염을 일으킨다[21]. 이와 같은 방어기전의 파괴는 저혈량증 및 장관계의 동정맥 단락으로 인한 허혈이 일어나며 발생하는 것으로 생각된다[22]. 대부분의 급성 췌장염에서의 감염은 장관계통 세균으로부터 기원한다. 한 동물 실험에선 plasmid-labeled Escherichia coli가 장관계 림프절에서 발견되었다[23]. 급성 췌장염에서 장관계의 박테리아 전위는 치명적일 수 있다. 심한 췌장염 환자에서 췌장과 췌장주위 조직의 박테리아 감염은 약 30%에서 발생하는데 이는 다발성 장기부전으로 이어질 수 있다. 이에 따라 급성 췌장염에서 장관계 방어기전을 유지하고자 하는 연구가 진행되고 있으며, 여러 연구 중에서 enteral feeding이 가장 좋은

방법으로 알려져 있다.

결 론

여러 가지 원인이 급성 췌장염을 일으키나 각각의 요인들이 어떤 메커니즘으로 급성 췌장염을 유발하는지에 대한 이해는 급성 췌장염의 원인을 정확히 파악하고 치료하는 데 도움이 될 수 있다. 대표적인 원인 인자로는 만성 알코올 남용과 담석을 꼽을 수 있으며 그 밖에 CFTR mutation과 연관된 가족성 췌장염을 생각해 볼 수 있다. 심한 형태인 괴사성 췌장염에 관해서는 췌장효소의 활성화, 췌장 미세혈관의 손상, 염증인자의 분비가 췌장의 손상과 괴사를 악화시키며 심한 췌장 손상을 받은 일부 환자에서는 전신성 염증반응 증후군까지 진행될 수 있는데 이는 염증소견을 보이는 췌장에서 분비된 활성화된 췌장효소와 사이토카인이 전신으로 순환하면서 발생한다고 볼 수 있다. 일반적으로는 보상화된 항염증 반응이 전신성 염증반응과 균형을 이루면서 회복이 되지만 이와 같은 균형이 깨지면 심한 장기 부전으로 인해 사망으로까지 이를 수 있다. 또한, 급성 췌장염의 경과 중 장내 세균의 전좌(translocation)로 인하여 심한 급성 췌장염 환자의 30%에서 췌장과 췌장주위에 세균감염이 발생할 수 있는데, 이 경우 다발성 장기부전으로 이어질 수 있다. 췌장염의 초기 과정에서는 선방 세포 내의 trypsinogen의 활성화가 중요한 역할을 하나 사망에까지 이르게 하는 전신적 염증 반응의 경우는 독립적인 인자들이 작용하므로 이에 대한 메커니즘 연구 및 그에 맞는 치료법에 대한 연구가 필요한 실정이다. 이와 같이 급성 췌장염은 사망에까지 이르게 할 수 있는 질환으로서 정확한 진단과 치료의 기반이 될 수 있는 급성 췌장염의 병태생리에 대한 이해와 연구가 중요하다.

중심 단어: 급성 췌장염; 담석; 알코올 남용; 트립시노겐

REFERENCES

1. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology 1993;104: 853-861.
2. Lugea A, Tischler D, Nguyen J, et al. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic

- damage. *Gastroenterology* 2011;140:987-997.
3. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-791.
4. Muniraj T, Gajendran M, Thiruvengadam S, Raghuram K, Rao S, Devaraj P. Acute pancreatitis. *Dis Mon* 2012;58: 98-144.
5. Gaiser S, Daniluk J, Liu Y, et al. Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis. *Gut* 2011;60:1379-1388.
6. Wong ET, Tergaonkar V. Roles of NF-kappaB in health and disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:451-465.
7. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:507-515.
8. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:653-658.
9. LaRusch J, Barnada MM, Solomon S, Whitcomb DC. Whole exome sequencing identifies multiple, complex etiologies in an idiopathic hereditary pancreatitis kindred. *JOP* 2012;13:258-262.
10. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 1997;58(Suppl 1):46-49.
11. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2000;106:773-781.
12. Grady T, Saluja A, Kaiser A, Steer M. Edema and intra-pancreatic trypsinogen activation precede glutathione depletion during caerulein pancreatitis. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 1):G20-26.
13. Saluja AK, Donovan EA, Yamanaka K, Yamaguchi Y, Hofbauer B, Steer ML. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997;113:304-310.
14. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;219:20-23.
15. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40:1-4.
16. Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G974-978.
17. Wan MH, Huang W, Latawiec D, et al. Review of experimental animal models of biliary acute pancreatitis and recent advances in basic research. *HPB (Oxford)* 2012;14: 73-81.
18. Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007;34:1-14.
19. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:899-903.
20. Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003;124:725-736.
21. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999;45: 311-316.
22. Andersson R, Wang XD. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:141-146.
23. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994;167:201-206.